PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) (51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/22

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56359

DE

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

17. Dezember 1998 (17.12.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/01659

(22) Internationales Anmeldedatum:

12, Juni 1998 (12.06.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 25 911.1 60/068,977

13. Juni 1997 (13.06.97)

30. Dezember 1997 (30.12.97) US

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN

(57) Abstract

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

(57) Zusammenfassung

Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögem, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten vo
CA	Капада	ΙT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger .	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/56359 PCT/DE98/01659

Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern

Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Zur Tablettenherstellung werden verschiedene Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Zerfallsmittel, Bindemittel, Schmiermittel usw. eingesetzt. Aufgrund der wenigeren Herstellungs-10 schritte und geringeren Wirkstoffbelastung ist die Direkttablettierung der Naß- oder Trockengranulierung vorzuziehen. Für die Direkttablettierung sind jedoch Hilfsstoffe mit besonderen Eigenschaften notwendig. Die ver-15 wendeten Hilfsstoffe sollen zahlreiche, z. T. gegenläufige Anforderungen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und gute Zerfallsneigung nach der Einnahme erfüllen. Die Verwendung von Füllstoffen wie mikrokri-20 stalliner Cellulose (MCC), Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose u.a. ist für die Tablettenherstellung weithin üblich. Die gewünschten Anforderungen werden von den handelsüblichen Füllstoffen nur mehr oder weniger gut erfüllt. Weitere Hilfsstoffe wie Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel u.a. werden deshalb bei der Tablettenher-25 stellung hinzugefügt.

Es ist daher wünschenswert, "bessere" Hilfsstoffe, die möglichst viele wünschenswerte Tablettiereigenschaften in sich vereinigen, zu entwickeln. In der Patentliteratur und der wissenschaftlichen Literatur sind einige Direkttablettiermittel, bestehend aus Mischungen verschiedener Hilfsstoffe, beschrieben. Dabei wird meist ein Füllstoff mit einem weiteren Hilfsstoff kombiniert und durch entsprechende Verfahren, z.B. Sprühtrocknung oder Sprühgranulierung, in einem bestimmten Verhältnis in Gra-

5

10

15

20

25

30 -

35

nulat- oder Pulverkörnchen fixiert. Dazu zählen z.B. bereits vermarktete Gemische aus MCC mit Lactose oder MCC mit Siliciumdioxid oder MCC mit Natriumcarboxymethylcellulose, die den oben genannten idealen Eigenschaften nahekommen und Vorteile gegenüber den Einzelkomponenten oder Gemischen der Einzelkomponenten besitzen.

Diese Zusammensetzungen werden meist in rasch zerfallenden festen Arzneiformen eingesetzt und haben selbst keinen retardierenden Effekt auf die Wirkstofffreisetzung.

Die Herstellung fester Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht werden. Dazu zählen vor allem das Überziehen der Arzneiform mit einer Diffusionsbarriere, meist einem Polymer und die Herstellung von Matrix-Systemen (z.B. Tabletten) auf der Basis wasserunlöslicher oder wasserlöslicher Trägermaterialien (Hilfsstoffe, welche die Wirkstofffreisetzung retardieren). Bei den letztgenannten Systemen werden der Wirkstoff und die Hilfsstoffe mit dem Trägermaterial gemischt und in eine feste Arzneiform, meist Tabletten, verarbeitet. Das Trägermaterial ist für die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung verantwortlich. Als wasserlösliche Trägermaterialen werden unter anderem Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyethylenoxide eingesetzt. Diese Polymere quellen in Kontakt mit wäßrigen Medien. Der Arzneistoff wird z.B. aus Tabletten entweder durch Erosion der Gelschicht und/oder durch Diffusion durch die Gelschicht verzögert freigesetzt.

Den Trägermaterialien fehlen meist die oben beschriebenen idealen Tablettiereigenschaften, wie z.B. gute Fließeigenschaften oder Komprimierbarkeit. Die Tabletten werden daher meist über Granulierverfahren und unter Zusatz von Hilfsstoffen hergestellt.

WO 98/56359 PCT/DE98/01659

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Kombinationen des Trägermaterials mit geeigneten Hilfsstoffen zu entwikkeln, welche die genannten Anforderungen weitgehend er-

füllen und eine Direkttablettierung mit dem Wirkstoff erlauben.

5

10

25

35

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt wird, welche aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und einem Trägermaterial besteht und die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.

Während die bekannten Hilfsstoff-Kombinationen die Wirkstofffreisetzung nicht oder nur unerheblich retardieren,
sind die erfindungsgemäßen neuen Hilfsstoff-Trägermaterial-Kombinationen Zusammensetzungen, welche die
Wirkstofffreisetzung verzögern.

20 Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer, ein Cellulosederivat, Hydroxy-propylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyethylenoxid und/oder ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymere) ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist. Besonders bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose, ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit, Lactose und/oder ein Calciumsalz ist.

5

10

Bevorzugt ist es ferner, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.

Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält, wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

Insbesondere bevorzugt ist es dabei, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid,
Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose,
Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, besonders bevorzugt etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, insbesondere bevorzugt etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist. Besonders bevorzugt ist hierbei, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt, insbesondere etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt und ganz besonders bevorzugt etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Bevorzugterweise sind erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylatpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Hierbei ist es ferner bevorzugt, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Bevorzugt ist außerdem, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die als Pulver oder Granulat vorliegen. Auch ist bevorzugt, daß das Wachs Glycerin ist.

20

30

35

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der Zusammensetzung vorliegt.

Bevorzugt ist auch, daß das retardierende Material eine wäßrige Polymerdispersion ist, insbesondere eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.

Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zubereitung, enthaltend eine erfindungsgemäße Zusammensetzung. Dabei ist bevorzugt, daß die Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff enthält.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Zubereitung, erhältlich durch Verpressen einer erfindungsgeWO 98/56359 PCT/DE98/01659

mäßen Zusammensetzung mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

Erfindungsgemäß ist die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Wirkstoff zur erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellbar.

5

20

25

30

35

Erfindungsgemäß ist es auch, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu

Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt. Erfindungsgemäß ist es ferner, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial
Verhältnis kontrolliert und einstellt.

Erfindungsgemäß ist es außerdem, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung, wobei man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.

PCT/DE98/01659

Bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist. Besonders bevorzugt ist es hierbei, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

5

10

15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Extrusion oder Sprühtrocknung. Bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen handelt es sich um eine innige Mischung der Hilfsstoffe und Trägermaterialien. Die Komponenten sind also in dieser Mischung in einem bestimmten Verhältnis fixiert und unterscheiden sich dadurch auch von einfachen physikalischen Mischungen der Einzelkomponenten. Es kann also nicht zur Entmischung während der weiteren Verarbeitung kommen, während physikalische Mischungen entmischbar sind.

Zu den Trägermaterialien zählen hydrophile Hilfsstoffe
die in Kontakt mit wäßrigen Medien, z.B. Körperflüssigkeiten, die Wirkstofffreisetzung verzögern. Dazu gehören
vor allem Polymere wie Cellulosederivate (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose) Polysaccharide, Acrylatderivate, Polyethylenoxide, Vinylderivate (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate) und Derivate (z.B. vernetzte Polymere)
oder Copolymere.

Die geeigneten Hilfsstoffe kommen in erster Linie aus der Gruppe der Füllstoffe. Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Cellulose, Dicalciumphosphat oder Lactose sind für die Tablettenherstellung weithin üblich. Als Füllstoffe können auch Zucker/Zuckeralkohole wie Saccharose, Mannit oder Sorbit verwendet werden. Es können auch Mischungen von Füllstoffen wie z. B. Lactose/mikrokristalline Cellulose verwendet werden.

WO 98/56359 PCT/DE98/01659

8

Selbstverständlich können den Füllstoff-Trägermaterial-Mischungen auch noch andere Bestandteile zugesetzt werden, die während der Herstellung entsprechend mit eingearbeitet werden. Diese Bestandteile gehören zu den üblicherweise bei pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Hilfsstoffen, z. B. Schmiermittel, Gleitmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe u.a.

5

20

25

30

35

- Die Herstellung der Mischungen aus den verschiedenen Komponenten erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion.
- Im Falle der Sprühgranulierung wird die Pulvermischung im Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur vorgelegt und mit einer Flüssigkeit, meist Wasser oder Alkohol oder einer wäßrigen (organischen) Lösung eines entsprechenden Hilfsmittels besprüht, agglomeriert und dann getrocknet.

Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise den Hilfsstoff mit dem Trägermaterial in einem geeigneten Mi-scher, granuliert mit Wasser oder einer geeigneten Flüssigkeit und trocknet das Feuchtgut, nachdem es durch ein Sieb passiert wurde.

Bei den Granulierverfahren können die Hilfsstoffe und/oder Trägermaterialien oder Teilmengen auch in die Granulierflüssigkeit gegeben werden.

Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Mischung der Komponenten in einer geeigneten Sprühvorrichtung bei erhöhten Temperaturen versprüht. Der Füllstoff kann dabei dispergiert (z. B. Cellulose, MCC oder Calciumsalze) oder gelöst (z. B. Lactose, Sorbit, Mannit) vorliegen.

PCT/DE98/01659

5

10

15

20

25

30

Zur Retardierung der Freisetzung werden häufig HPMC-Typen mit hoher Molmasse eingesetzt. Diese HPMC-Typen bilden im Kontakt mit Wasser schon bei niedrigen Konzentrationen eine hochviskose Masse, die sich nur schwer verarbeiten läßt. Bei der Feuchtgranulierung wird daher meist nicht mit einer wäßrigen sondern mit einer alkoholischen Granulierflüssigkeit gearbeitet. Bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus Füllstoff und HPMC, z.B. durch Sprühtrocknung, können daher nur sehr niedrig konzentrierte wäßrige HPMC-Lösungen versprüht werden. Alternativ kann mit organischen Lösungsmitteln und damit mit Dispersionen gearbeitet werden.

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist daher die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus höherkonzentrierten wäßrigen Systemen von Celluloseethern wie HPMC. Die Löslichkeit von HPMC in Wasser nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei erhöhten Temperaturen können höherkonzentrierte HPMC-Dispersionen hergestellt werden. HPMC ist also bei erhöhten Temperaturen überwiegend dispergiert und nicht mehr gelöst. Zusammen mit dem Füllstoff können nun höherkonzertrierte wäßrige Mischungen versprüht werden. Der Vorteil liegt in der Verarbeitung konzentrierterer flüssiger Systeme und damit kürzeren Prozeßzeiten und Kosteneinsparungen.

Bestimmte MCC- und Lactose-Typen werden industriell bereits durch Sprühtrocknung gewonnen. Das Trägermaterial könnte also den Hilfsstoffdispersionen oder -lösungen vor der Trocknung beigegeben werden.

Die Teilchengröße der Zusammensetzungen läßt sich durch entsprechende Auswahl der Prozeß- und Formulierungsparameter kontrollieren.

Die erfindungsgemäßen Mischungen haben bessere Tablettiereigenschaften als der reine Träger und zeichnen sich durch folgende Vorteile aus: gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit, hohe Härte, geringer Abrieb. Durch die Vorabherstellung der innigen Mischung wird die nachfolgende Tablettierung durch Einsparung von Herstellungsschritten erleichtert.

5

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können dann mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen vermischt werden und z.B. in eine Tablette verpreßt werden. Zu den Wirkstoffen zählen nieder- und höhermolekulare Arzneistoffe (z.B. auch Peptide, Proteine) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Industrie und anderen Industriezweigen genutzt werden. Selbstverständlich können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Die Arzneistofffreisetzung aus Matrixsystemen basierend 20 auf hydrophilen Trägermaterialien wird neben den Eigenschaften des Trägermaterials auch von den Eigenschaften des Wirkstoffes beeinflußt. Dazu zählen in erster Linie die notwendige Dosis und die Löslichkeit des Wirkstoffes. Um die gewünschten Freisetzungsprofile zu erhalten, kann 25 der Wirkstoff mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis verarbeitet werden. Die Freisetzung kann dabei durch das Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis variiert werden. Das 30 für den jeweiligen Wirkstoff ideale Hilfsstoff-Trägermaterial Verhältnis kann auch durch Zusammenmischen zweier Hilfsstoff-Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung erreicht werden, z.B. durch Mischen zweier mit Trägermaterial hoch und niedrig konzentrierten Zusammenset-35 zungen.

WO 98/56359 PCT/DE98/01659 11

Die neuen Tablettierhilfsstoffe können selbstverständlich auch in anderen Herstellungsverfahren von Retardsystemen eingesetzt werden, z.B. zur Pelletherstellung oder zur Befüllung von Kapseln.

5

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

10

15

Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, Ca3(PO)4 oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) werden mit einem wäßrigen oder alkoholisch-wäßrigen Medium in unterschiedlichen Verhältnissen feucht granuliert, durch ein Sieb gedrückt und anschließend zu Granulaten getrocknet.

Beispiel 2

20

Der Hilfsstoff (Lactose, Ca₃(PO)₄ oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M) werden in heißem Wasser in einer Konzentration von 30% in unterschiedlichen Verhältnissen gelöst oder dispergiert und in einem Sprühtrockner bei einer Einlaßtemperatur von ca. 130 °C versprüht. Das getrocknete Agglomerat kann direkt verwendet werden.

Beispiel 3

30

35

25

Wie Beispiel 1, nur wurden die Granulate durch Sprühgranulierung in einem Sprühgranulator (Aeromatic) durch ein Top-Spray Verfahren hergestellt. Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, Ca3(PO)4 oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) wurden vorgelegt und

durch Einsprühen der Lösungsmittel bei leicht erhöhten Temperaturen granuliert. Alternativ kann auch etwas Trägermaterial in die Granulierflüssigkeit eingearbeitet werden.

5

10

Beispiel 4

Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung zur raschen Wirkstofffreisetzung unter Verwendung eines Schmelzextrusionsverfahrens.

Materialien:

	•	Gew%
	MCC (mikrokristalline Cellulose)	82
15	Xylit	10
	kreuzvernetztes PVP, Sprengmittel	5
	Natriumstearylfumarat, Schmiermittel	3

Die Extrusion bei ca. 90 °C liefert rasch freisetzende

Granulate enthaltend Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel und Schmiermittel. Diese rasch freisetzenden Granulate werden dann mit trockenen Inhaltsstoffen nach Wahl, einschließlich Wirkstoffen, einem Gleitmittel und bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung gegebenenfalls mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 5

- Im folgenden wird eine exemplarische Liste von Füllstoffen wiedergegeben, welche in der Praxis erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.
- 35 MCC (mikrokristalline Cellulose)
 Calciumsulfat

Polyole (z.B. Mannit, Sorbit, Malit, Xylit)
Calciumphosphat
Calciumcarbonat
Dextrose, Lactose

Saccharose, Maltose
Fructose
Polysaccharide

Beispiel 6

10

15

Im folgenden wird eine exemplarische Liste von retardierenden Materialien wiedergegeben, welche in der Praxis der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Diese retardierenden Materialien, welche auch als Trägermaterial bezeichnet werden können, können erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit anderen Trägermaterialien und/oder den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

- 20 HPC
 Polysaccharide
 HPMC, Polyethylenoxid
 Lipide und Triglyceride, Monoglyceride, Diglyceride
 Wachse, Fettsäuren und hydrierte Pflanzenöle
- 25 Acrylatpolymere
 Ethylcellulose
 Carbomere (Carbopol® 97IP) Polycarbophil
 HPMCAS und HPMCP
- Andere Inhaltsstoffe:
 Die Zusammensetzungen können ferner enthalten:0,1 bis 20%
 Zerfallsmittel oder Bindemittel (z. B. Natruimstärkeglycolut (Expoltab®, Prinojel®)
 Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol®) (Zerfallsmittel)
 kreuzvernetztes PVP (Polyplasdone® XL10)

WO 98/56359 PCT/

Veegum® und andere Tone, Stärken, Alginate, PVP und andere dem Fachmann bekannte Zerfallsmittel und Bindemittel.

14

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Xylit,

 5 AHA's und andere wasserlösliche Materialien, Elektrolyten und Nichtelektrolyten enthalten, welche unterhalb 150 °C Schmelzen. Die Mittel wirken als porenbildende Stoffe in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.
- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Schmiermittel und Gleitmittel enthalten, welche den Fließvorgang in Tablettier- und Kapselfüllmaschinen unterstützen und auch ein gutes Fließen in Kapselzubereitungen fördern. Schmiermittel umfassen Magnesium- und Calciumstearat und
- 15 Stearinsäure, Natriumstearlyfumarat und hydrierte Pflanzenöle.

Wichtige Inhaltsstoffe der Zusammensetzung:

- 1. HPC oder HPMC
- 20 2. MCC in einem Verhältnis 80:20 oder 50:50 (MCC:HPC oder MPMC:PE) in Kombination mit MCC im beschriebenen Verhältnis stellen eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar.
- Optionale Inhaltsstoffe:
 Siliciumdioxid, Talkum, Stärke und Polyethylenglycol

Beispiel 7

- Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Anwendung bei der Schmelzextrusion der langsam freisetzenden Zusammensetzung.
- Die Verfahrenstemperatur der Schmelzextrusion liegt typi-35 scherweise bei 60 bis 150 °C während 1 ½ bis 3 Minuten, abhängig von der Größe der Vorrichtung und der Chargen-

PCT/DE98/01659

größe und den Eigenschaften der Stoffe der Pulvermischung.

Das Maß der Erosion und der verzögerten Freisetzung der Wirkstoffe aus einer Matrixtablette hängt vom Verhältnis der retardierenden Stoffe zu den Hilfsstoffen in der Zusammensetzung ab. Das Material wird ferner keinen hohen Temperaturen über längere Zeiträume ausgesetzt. Restfeuchte und Lösemittel sind daher nicht von Bedeutung.

10

15

5

Die Anwendung der Schmelzextrusion sichert eine hohe Gleichförmigkeit der Inhaltsstoffe in der Zusammensetzung, da eine zusätzlich Mischung in inneren des Extruders erfolgt. Entmischung, welche bei der direkten Verpressung auftritt, wird gleichfalls vermieden.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, welche mittel der Schmelzextrusion hergestellt werden, sind u. a.:

- kontinuierliches und rasches Verfahren
 - keine Lösemittel oder Wasser
 - durchführbar mit hohen Gehalten an Bindemitteln/retardierenden Stoffen
- Recycling und erneute Verarbeitung der Stoffe ist möglich
 - anwendbar bei retardierenden Stoffen und Füllstoffen, wenn ein Inhaltsstoff bei der Verarbeitungstemperatur schmilzt oder erweicht
 - gute Fließ- und physikalische Eigenschaften
- gleichförmige Verteilung der Komponenten in der fertigen Zusammensetzung
 - Zusammensetzung ist trocken mischbar mit Wirkstoffpulver und -granulat
- weitere in der Tablettenformulierung enthaltene inakti ve Stoffe können sein:
 Füllstoffe

Bindemittel
Zerfallsmittel
Farbstoffe
Puffer
Gleitmittel
Schmiermittel

Zusätzliche Schmiermittel oder Zerfallsstoffe können der Zusammensetzung gleichzeitig zusammen mit dem Wirkstoff oder der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugesetzt werden.

Beispiel 8

15 <u>Sprühgranulations-, Sprühtrocknungs- und Feuchtgarnulati-</u> onsverfahren

Die Verbindungen können mit Hilfe der dem Fachmann bekannten klassischen Verfahren zur Herstellung pharmazeutischen Formulierungen im Lichte der vorliegenden Offenbarung hergestellt werden. Derartige Verfahren umfassen beispielsweise Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung, Schmelzgranulation oder Kaltextrusion.

· 25

30

20

5

Bei der Sprühgranulation wird die Pulvermischung, bestehend aus dem retardierenden Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem fluidisierten Bett mit einem Lösemittel/Lösemittelgemisch (z. B. Wasser oder Alkohol) granuliert. Ein Bindemittel oder das retardierende Trägermaterial oder Teile davon können dem Lösemittel/Lösemittelgemisch zugegeben werden.

Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Lösung oder

Dispersion der Komponenten durch Einsprühen in eine beheizte Luftkammer und Entfernung des Lösemittels in die

5

10

20

25

30

35

trocknen Komponenten überführt. Verschiedene direkt verpreßbare Zusammensetzungen (z.B. MCC, Lactose) wurden durch eine Sprühtrocknung hergestellt. Die Zusammensetzungen können durch Zugabe der Komponenten zur Flüssigkeit vor dem Versprühen hergestellt werden.

Bei der Schmelzgranulation wird das geschmolzene Trägermaterial mit anderen Hilfsstoffen gemischt und in einer
beheizten Kammer zusammengegeben und dann gekühlt und gemahlen. Bei der Sprüherstarrung wird das geschmolzene
Trägermaterial mit den anderen Hilfsstoffen dispergiert
und dann in Partikel versprüht und gekühlt.

Bei der Sprüherstarrung wird der Hilfsstoff zum geschmolzenen retardierenden Trägermaterial hinzugefügt, gefolgt von der Sprüherstarrung der Masse in Partikel.

Lipide (Wachse, Triglyceride und dergleichen) könnten in die langsam freisetzende Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer heißen Schmelze eingefügt werden, wobei die Zusammensetzung mit der heißen Schmelze granuliert wird.

Bei den wäßrigen Polymerdispersionen werden die Hilfsstoffe in der Dispersionsmischung gelöst oder dispergiert, gefolgt von einer Sprühtrocknung, oder der Hilfsstoff wird mit der Polymerdispersion granuliert. Plastifizierungsmittel können zur Spaltung der Polymerpartikel zugesetzt werden. Geeignete Polymerdispersionen enthalten entweder Celluluse- (Ethylcelluluose in Aquacoat oder Surelease) oder Acryl- (Eudragit) Polymere.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung besteht aus einer innigen Mischung des retardierenden Materials und des Hilfsstoffs in einem festgelegten Verhältnis. Diese Zu-

WO 98/56359 PCT/DE98/01659

sammensetzungen entmischen sich nicht im Vergleich mit physikalischen Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weisen bessere Tablettierungseigenschaften auf, als die reinen retardierenden Materialien, einschließlich Fließverhalten, Kompressibilität, Härte und Abrieb.

5

10

15

20

25

30

Sprühtrocknung und Feuchtgranulation sind gebräuchliche Verfahren in der pharmazeutischen Industrie, um Granulate zum Verpressen zu Tabletten herzustellen. Da Tablettenformulierungen viele Komponenten enthalten, ermöglicht die erfindungsgemäße Zusammensetzung die Herstellung eines Granulats durch physikalisches Mischen des Wirkstoffs mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung unter anschließendem Verpressen der Mischung zu einer langsam freisetzenden Matrixtablette.

Die hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren können vom Fachmann in einfacher Weise ohne großen experimentellen Aufwand nachvollzogen werden. Neben den ausführlich beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen kann der Fachmann diese verändern und anpassen, ohne damit die erfinderische Idee zu verlassen. Es ist klar, daß neben den beschriebenen und verwendeten Materialien auch solche, dem Fachmann geläufige, verwendet werden können, die zu den gleichen oder vergleichbaren Ergebnissen führen und unter den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

25

WO 98/56359 PCT/DE98/01659 19

Patentansprüche

- 1. Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie a) aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und 5 einem Trägermaterial besteht und b) die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.
- 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-10 net, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.
- Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das 15 Trägermaterial ein hydrophiles Polymer ist.
- 4. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das 20 Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
 - 5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose ist.
 - 6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylcellulose ist.
- 7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-30 gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polyethylenoxid ist.
- 8. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-35 gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrro-

5

10

20

25

30

35

- lidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymere) ist.
- Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist.
- 10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose ist.
- 11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der
 Hilfsstoff ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit ist.
 - 12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Lactose ist.
 - 13. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz ist.
 - 14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.
 - 15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält,

WO 98/56359 PCT/DE98/01659

wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

5

10

- 16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.
- 15 17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.
- 18. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekenn20 zeichnet, daß das retardierende Material etwa 10 bis
 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
 - 19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
 - 20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

30

25

21. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. WO 98/56359 PCT/DE98/01659

22

- 22. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulöse ist.
- 5 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 25. Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
 - 26. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylpolymer
 oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.

20

25

35

- 27. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
- 28. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder 30 eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
 - 29. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

15

20

- 30. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß diese als Pulver oder Granulat vorliegt.
- 5 31. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs Glycerin ist.
- 32. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der
 Zusammensetzung vorliegt.
 - 33. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material eine wäßrige Polymerdispersion ist.
 - 34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Polymerdispersion eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.
 - 35. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, in dem man das Trägermaterial und den Hilfsstoff in inniger Weise mischt.
- 25 36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprüh- oder Feuchtgranulierung durchführt.
- 37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, 30 daß man eine Extrusion durchführt.
 - 38. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprühtrocknung durchführt.
- 35 39. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung oder Dispersion des Hilfsstoffes

10

mit einem überwiegend dispergiertem Trägermaterial sprühtrocknet.

- 40. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35 bis 39, wobei als Flüssigkeit Wasser eingesetzt wird.
 - 41. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35 bis 40, wobei eine Flüssigkeit eingesetzt wird, in der das Trägermaterial während der Herstellung der Zusammensetzung überwiegend nicht löslich ist.
 - 42. Zubereitung, enthaltend eine Zusammensetzung nach Anspruch 1.
- 15 43. Zubereitung nach Anspruch 42, enthaltend weiterhin mindestens einen Wirkstoff.
- 44. Zubereitung nach einem der Ansprüche 42 oder 43, erhältlich durch Verpressen einer Zusammensetzung gemäß 20 Anspruch 1 mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.
- 45. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 44, wobei die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Wirkstoff zur Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 kontrolliert und einstellbar ist.
- 46. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt.
- 47. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 35 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusam-

PCT/DE98/01659

mensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

- 5 48. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.
- 49. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.
- 50. Verfahren gemäß Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist.
- 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 oder 50, dadurch gekennzeichnet, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		(11) Internationale Veröffentlichungsnumm	er: WO 98/56359
A61K 9/22	A3	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. D	ezember 1998 (17.12.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/01659

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Juni 1998 (12.06.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 25 911.1 60/068,977

13. Juni 1997 (13.06.97) DE

30. Dezember 1997 (30.12.97) US

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-18. März 1999 (18.03.99)

(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN

(57) Abstract

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

(57) Zusammenfassung

Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

l	AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
	AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
	AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
	AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
	AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
	BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
	BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
i	BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
ı	BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
	BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ı	BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
	BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
	BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
ı	CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
	CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan ·	NE	Niger	UZ	Usbekistan
1	CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
ļ	CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
1	CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
l	CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
	CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
ı	CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
ı	CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
ı	DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
1	DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
1	EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

i ational Application No PCT/DE 98/01659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/22	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and (PC	
B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included. In the	e fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search te	rms used)
	•
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category ' Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparation of a directly tabletable controlled-release matrix filler with microcrystalline cellulose modified with hydroxypropylmethylcellulose" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 41, no. 12, December 1993, pages 2156-2160, XP000422466 Tokyo (JP) see the whole document /	1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
Y Further documents are listed in the continuation of box C. Y Patent family members	are listed in anney
considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international "Y" document of particular relevance "Y" document of particular relevance	nflict with the application but tiple or theory underlying the
which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or document is combined with the considered to involve the constant	en the document is taken alone
P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the san	•
Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search	
14 January 1999 25/01/1999	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijawijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Benz, K	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II ational Application No
PCT/DE 98/01659

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	1/06 98/01059
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30 August 1994 see abstract	1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15 July 1981	1,2,9, 15,16, 18-20, 30,35, 36,40-46
	see page 1, line 1 - line 31 see page 28, line 24 - page 30, line 9 see page 31; example 1	
E	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2 July 1998 see the whole document	1-6, 8-16, 18-20, 26,28, 30, 33-35, 38-46
	see the whole document see column 6, line 31 - line 58	
A	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10 September 1986 see page 1, line 5 - line 38	1-51

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/DE 98/01659

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family Publication member(s) Publication date		Publication date	
EP	32004	Α	15-07-1981	ΙE	49324 B	18-09-1985
				ĀŤ	13251 T	15-06-1985
				AU	541246 B	03-01-1985
				AU	6529880 A	25-06-1981
				BE	886711 A	17-06-1981
				CA	1168230 A	29-05-1984
				CS	228142 B	14-05-1984
				DE	3048028 A	10-09-1981
				DK	527680 A	05-08-1981
				EG	14984 A	30-06-1986
				FI	803848 A,B,	20-06-1981
				FR	2474507 A	31-07-1981
				GB	2067569 A,B	30-07-1981
				GR	72265 A	10-10-1983
				JP	1603715 C	22-04-1991
				JP	2025921 B	06-06-1990
				JP	56098201 A	07-08-1981
			•	NL	8006891 A,B,	16-07-1981
				PT	72214 B	02-11-1981
				SU	1178326 A	07-09-1985
				US	4366310 A	28-12-1982
				ZA	8007716 A	30-12-1985
DE	19651734	Α	02-07-1998	AU	5755898 A	03-07-1998
				WO	9825590 A	18-06-1998
GB	2172006	 А	10-09-1986	JP	60097919 A	31-05-1985
				DE	3510615 A	25-09-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir ationales Aktenzeicher PCT/DE 98/01659

A. KLASSI IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/22		
	7,021(3)/22		•
Nach der In	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	eritikation und dar IDV	
	RCHIERTE GEBIETE	SHINGTON UND GOTTEN	
	nter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo	le)	·····
IPK 6	A61K		
Dacharabia	A shared the same of the same	is discount of the second of t	7. n.
recherchier	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchienen Gebiete	rallen
Wähmnd de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N.	ame der Datenhank und outli verwendete S	(sophogriffo)
Walleria ad	All Aller and the second to the second secon	ame del Datembalik dile evil. Verwendete ç	out begins)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
X	Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparatio	n of a	1-6,9,
	directly tabletable controlled-re		10,15,
	matrix filler with microcrystalli cellulose modified with	ne	16, 18-20,
	hydroxypropylmethylcellulose"		22-25,
	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETI		30,
:	Bd. 41, Nr. 12, Dezember 1993, Se	iten	32-35,
	2156-2160, XP000422466 Tokyo (JP)		38-46
	siehe das ganze Dokument		
		,	
		,,	
	·		
	L		
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht	internationalen Anmeldedatum worden ist und mit der
aber n	ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur Erfindung zugrundeliegenden Prinzips	zum Verständnis des der
"E" älteres Anmei	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu	tung; die beanspruchte Erfindung
schoin	ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer	kann allein aufgrund dieser Veröffentlic erfinderischer Tätigkeit beruhend betra	chtot warden
0011 00	an im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ler die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	kann nicht als auf enindenscher Fatigke	er berunend betrachtet
	ntlichung, die eich auf eine mündliche Offenbarung,	werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie In	einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und
"P" Veröffe	enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Red	
	A lanuar 1000	or /o1 /1000	
	4. Januar 1999	25/01/1999	
Name und F	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Dam = 1/	
	Fax: (+31-70) 340-3016	Benz, K	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ir atlonales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01659

Kategorie'	Bazeichnung der Veröffentlichung seweit oderdetlich unter Appele der in Retrocht kommenden Teile	Data Assessed Ale
rategorie.	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30. August 1994 siehe Zusammenfassung	1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15. Juli 1981	1,2,9, 15,16, 18-20, 30,35, 36,40-46
	siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 31 siehe Seite 28, Zeile 24 - Seite 30, Zeile 9	
	siehe Seite 31; Beispiel 1	
	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2. Juli 1998 siehe das ganze Dokument	1-6, 8-16, 18-20, 26,28, 30, 33-35, 38-46
	siehe Spalte 6, Zeile 31 – Zeile 58	
Α.	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10. September 1986 siehe Seite 1, Zeile 5 - Zeile 38	1-51

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. atlonales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01659

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der . Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung	
EP 32004	Α	15-07-1981	ΙE	49324	В	18-09-1985	
			AT	13251	T	15-06-1985	
			. AU	541246	В	03-01-1985	
			AU	6529880	Α	25-06-1981	
			BE	886711	Α	17-06-1981	
			CA		Α	29-05-1984	
			CS	228142		14-05-1984	
			ÐΕ	3048028		10-09-1981	
			ÐK			05-08-1981	
			EG	14984		30-06-1986	
			FI	803848		20-06-1981	
			FR	2474507		31-07-1981	
			GB	2067569		30-07-1981	
			GR	72265		10-10-1983	
			JP			22-04-1991	
			JP	2025921		06-06-1990	
			JP	56098201		07-08-1981	
			NL	8006891		16-07-1981	
			PT	72214		02-11-1981	
			SU	1178326		07-09-1985	
			US	4366310		28-12-1982	
			ZA	8007716	Α	30-12-1985	
DE 19651734	Α	. 02-07-1998	AU	5755898	Α	03-07-1998	
			WO	9825590	Α	18-06-1998	
GB 2172006	Α	10-09-1986	JP	60097919	A	31-05-1985	
			DE	3510615	Α	25-09-1986	

WO9856359

COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

BODMEIER, Roland McGINITY, James, W. Inventor(s): ;BODMEIER, Roland ;McGINITY, James, W. Application No. DE9801659, Filed 19980612, A2 Published 19981217,

Abstract:

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

Int'l Class: A61K00922

Priority: DE 197 25 911.1 19970613 US 60/068977 19971230

Designated States: AL AU BA BB BG BR CA CN CU CZ EE GE GW HU ID IL IS JP KP KR LC LK LR LT LV MG MK MN MX NO NZ PL RO SG SI SK SL TR TT UA US UZ VN YU GH GM KE LS MW SD SZ UG ZW AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE BF BJ CF CG CI CM GA GN ML MR NE SN TD TG